

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Afinitor 2,5 mg tabletter  
Afinitor 5 mg tabletter  
Afinitor 10 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Afinitor 2,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje tablett innehåller 74 mg laktos.

### Afinitor 5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg everolimus.

### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje tablett innehåller 149 mg laktos.

### Afinitor 10 mg tabletter

Varje tablett innehåller 10 mg everolimus.

### *Hjälpämne med känd effekt*

Varje tablett innehåller 297 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

### Afinitor 2,5 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter med cirka 10,1 mm i längd och 4,1 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "LCL" på ena sidan och "NVR" på den andra.

### Afinitor 5 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter med cirka 12,1 mm i längd och 4,9 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "5" på ena sidan och "NVR" på den andra.

### Afinitor 10 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter med cirka 15,1 mm i längd och 6,0 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "UHE" på ena sidan och "NVR" på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer

Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare.

### Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas

Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom.

### Neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna hos vuxna med progredierad sjukdom (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### Njurcellscancer

Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen med Afinitor ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

### Dosering

Afinitor finns som 2,5 mg, 5 mg och 10 mg tabletter för de olika dosrekommendationerna.

Rekommenderad dos är 10 mg everolimus en gång dagligen. Behandlingen bör fortsätta så länge som klinisk nytta kan ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos vid ordinarie dostillfälle.

### *Dosjustering på grund av biverkningar*

För hantering av svåra och/eller ej tolerabla, misstänkta biverkningar kan dosreduktion och/eller tillfällig utsättning av Afinitor vara nödvändig. För biverkningar av grad 1 behövs oftast ingen dosjustering. Om dosreduktion är nödvändig rekommenderas en dos om 5 mg dagligen och denna dos får inte understigas.

Tabell 1 sammanfattar rekommendationerna för dosjustering i samband med specifika biverkningar (se även avsnitt 4.4).

**Tabell 1 Rekommendationer för dosjustering av Afinitor**

<b>Biverkning</b>	<b>Svårighets-grad<sup>1</sup></b>	<b>Dosjustering av Afinitor</b>
Icke-infektiös pneumoni	grad 2	Överväg att göra uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen. Sätt ut behandlingen om återhämtning inte sker inom 4 veckor.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad $\leq 1$ . Överväg återinsättning av behandlingen med 5 mg dagligen. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut behandlingen.

Stomatit	grad 2	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare. Om stomatit av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 4	Sätt ut behandlingen.
Övrig icke-hematologisk toxicitet (exklusive metabola händelser)	grad 2	Om toxiciteten är acceptabel behövs ingen dosjustering. Om toxiciteten är oacceptabel, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare. Om toxicitet av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ . Överväg återinsättning av behandlingen med 5 mg dagligen. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut behandlingen.
Metabola händelser (t.ex. hyperglykemi, dyslipidemi)	grad 2	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 4	Sätt ut behandlingen.
Trombocytopeni	grad 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare.
	grad 3 och 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
Neutropeni	grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3 ( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Återinsätt behandlingen i samma dos som tidigare.
	grad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
Febril neutropeni	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) och ingen feber. Återinsätt behandlingen med 5 mg dagligen.
	grad 4	Sätt ut behandlingen.
<sup>1</sup> Indelningen av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre (≥65 år)

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

- Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A) – rekommenderad daglig dos är 7,5 mg.
- Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B) – rekommenderad daglig dos är 5 mg.
- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) – Afinitor rekommenderas enbart om den önskade effekten överväger risken. I detta fall, får en daglig dos på 2,5 mg inte överskridas.

Dosjusteringar får enbart göras om patientens leverstatus (Child-Pugh) ändras under behandlingen (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Afinitor för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Afinitor ska ges oralt en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag, konsekvent antingen med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Afinitor tabletter ska sväljas hela med ett glas vatten. Tabletterna ska inte tuggas eller krossas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra rapamycinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Icke-infektiös pneumonit

Icke-infektiös pneumonit är en klasseffekt av rapamycinderivat, inklusive everolimus. Fall av icke-infektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) rapporteras ofta hos patienter som tar Afinitor (se avsnitt 4.8). Vissa fall har varit svåra, i sällsynta fall med fatal utgång. Diagnosen icke-infektiös pneumonit ska övervägas hos patienter med ospecifika tecken och symtom i andningsvägarna, såsom hypoxi, pleurautgjutning, hosta eller dyspné samt där infektiösa, neoplastiska och andra icke-medicinska orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Vid differentialdiagnostik av icke-infektiös pneumonit bör opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*)-pneumoni (PJP/PCP) uteslutas (se "Infektioner" nedan). Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera eventuella nya eller förvärrade symtom i andningsvägarna.

Patienter som utvecklar röntgenologiska förändringar som tyder på icke-infektiös pneumonit och som har få eller inga symtom kan fortsätta med Afinitor-behandlingen utan dosjustering. Om symtomen är måttliga (grad 2) eller allvarliga (grad 3) kan behandling med kortikosteroider vara indicerat tills kliniska symtom avklingar.

För patienter som behöver kortikosteroider för behandling av icke-infektiös pneumonit bör profylax mot PJP/PCP övervägas.

### Infektioner

Everolimus har immunsuppressiva egenskaper och kan predisponera patienterna för bakterie-, svamp-, virus- eller protozoinfektioner, inklusive infektioner med opportunistiska patogener (se avsnitt 4.8). Lokala och systemiska infektioner, inklusive pneumoni, andra bakterieinfektioner, invasiva svampinfektioner som aspergillos, candidiasis eller PJP/PCP samt virusinfektioner såsom reaktivering av hepatit B-virus, har beskrivits hos patienter som tar Afinitor. Vissa av dessa infektioner har varit svåra (orsakade t.ex. sepsis, andnings- eller leversvikt) och ibland fatala.

Läkare och patienter ska vara medvetna om den ökade infektionsrisken vid behandling med Afinitor. Pågående infektioner ska behandlas på lämpligt sätt och vara fullständigt behandlade innan behandling med Afinitor påbörjas. Var uppmärksam på symtom och tecken på infektion under behandling med Afinitor. Om diagnos på infektion ställs, sätt omedelbart in lämplig behandling och överväg att göra uppehåll eller avsluta behandlingen med Afinitor.

Om diagnosen invasiv systemisk svampinfektion ställs, ska behandlingen med Afinitor omedelbart och permanent utsättas och patienten få behandling med lämpligt antimykotikum.

Fall av PJP/PCP, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått everolimus. PJP/PCP kan associeras till samtidig användning av kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel. Profylax mot PJP/PCP bör övervägas vid samtidig behandling med kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel.

### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner med symtom inkluderande, men inte begränsat till, anafylaxi, dyspné, rodnad, bröstsmärta eller angioödem (t.ex. svullnad av luftvägarna eller tunga, med eller utan nedsatt andning) har observerats med everolimus (se avsnitt 4.3).

### Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad av luftvägarna eller tunga, med eller utan påverkan på andning) (se avsnitt 4.5).

### Stomatit

Stomatit, inklusive sårbildning i munhålan och oral mukositis, är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlats med Afinitor (se avsnitt 4.8). Stomatit inträffar oftast inom de första 8 veckorna av behandlingen. En enarmad studie hos postmenopausala bröstcancerpatienter som behandlades med Afinitor plus exemestan, tyder på att användning av en alkoholfri oral kortikosteroidlösning, administrerad som munskölj under de inledande 8 behandlingsveckorna kan minska förekomsten och svårighetsgraden av stomatit (se avsnitt 5.1). Hantering av stomatit kan därmed innefatta profylaktisk och/eller terapeutisk lokal behandling med en alkoholfri oral kortikosteroidlösning som munskölj. Emellertid ska produkter som innehåller alkohol, väteperoxid, jod eller timjanderivat undvikas, eftersom de kan förvärra tillståndet. Övervakning och behandling av svampinfektion rekommenderas, särskilt hos patienter som behandlas med steroidbaserade läkemedel. Antimykotikum ska inte användas, såvida inte svampinfektion har diagnostiserats (se avsnitt 4.5).

### Njursvikt

Fall av njursvikt (inklusive akut njursvikt), varav några med dödlig utgång, har observerats hos patienter som behandlats med Afinitor (se avsnitt 4.8). Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer som kan försämra njurfunktionen ytterligare.

## Laboratorietester och monitorering

### *Njurfunktion*

Förhöjda värden av serumkreatinin, vanligen lätt förhöjda, och proteinuri har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av njurfunktionen, inklusive mätning av blodureakväve (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, rekommenderas före insättning av behandling med Afinitor, och därefter med jämna mellanrum.

### *Blodglukos*

Hyperglykemi har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av fastglukosvärdet i serum rekommenderas före insättning av behandling med Afinitor, och därefter med jämna mellanrum. Tätare kontroller rekommenderas när Afinitor ges samtidigt med andra läkemedel som också kan orsaka hyperglykemi. Om möjligt ska optimal glykemisk kontroll uppnås innan behandling med Afinitor sätts in.

### *Blodlipider*

Dyslipidemi (inklusive hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi) har rapporterats. Monitorering av kolesterol- och triglyceridnivåer i blodet före insättning av behandling med Afinitor och därefter med jämna mellanrum, liksom insättning av lämplig medicinsk behandling, rekommenderas också.

### *Hematologiska parametrar*

Minskade värden för hemoglobin, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter har rapporterats (se avsnitt 4.8). Monitorering av fullständig blodstatus rekommenderas före insättning av behandling med Afinitor, och därefter med jämna mellanrum.

## Funktionella carcinoida tumörer

I en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie hos patienter med funktionella carcinoida tumörer jämfördes Afinitor plus långverkande oktreotid med placebo plus långverkande oktreotid. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet (progressionsfri överlevnad [PFS]) och interimanalysen för total överlevnad (OS) gynnade numeriskt gruppen placebo plus långverkande oktreotid. Därför har inte säkerhet och effekt av Afinitor hos patienter med funktionella carcinoida tumörer kunnat fastställas.

## Prognostiska faktorer vid neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

Hos patienter med icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och goda prognostiska faktorer, t ex primärtumör i ileum och normala kromogranin A-värden eller avsaknad av skelettpåverkan, bör en individuell nytta-riskbedömning göras innan behandling med Afinitor påbörjas. Det finns begränsade belägg för fördelaktig PFS i subgruppen som hade primärtumör med ursprung i ileum (se avsnitt 5.1).

## Interaktioner

Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) ska undvikas. Om samtidig administration av måttliga CYP3A4 och/eller PgP-hämmare eller -inducerare inte kan undvikas, bör dosjusteringar av Afinitor övervägas baserat på prognosticerad AUC (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med potenta CYP3A4 – hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (avsnitt 4.5). För tillfället finns det inte tillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation. Som följd av detta rekommenderas inte samtidig behandling med Afinitor och potenta hämmare.

Försiktighet ska iaktas när Afinitor tas i kombination med oralt administrerade CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index på grund av risken för interaktioner. Om Afinitor tas tillsammans med något sådant läkemedel (t ex pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin eller derivat av ergotalkaloider), ska patienten följas upp med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för det oralt administrerade CYP3A4-substratet (se avsnitt 4.5).

### Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för everolimus ökar hos patienter med lätt (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) och svår (Child-Pugh C) leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Afinitor rekommenderas endast hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) om den potentiella nyttan överväger risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).

För närvarande finns inga kliniska säkerhets- och effektdata tillgängliga för att kunna ge rekommendationer om dosjustering för hantering av biverkningar hos patienter med nedsatt leverfunktion.

### Vaccinationer

Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Afinitor (se avsnitt 4.5).

### Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### Sårläkningskomplikationer

Försämrad sårhäkning är en klasseffekt för rapamycinderivat, inklusive everolimus. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av Afinitor tiden före och efter kirurgiskt ingrepp.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Everolimus är ett CYP3A4-substrat och även ett substrat för och måttlig hämmare av PgP. Därför kan absorption och åtföljande eliminering av everolimus påverkas av produkter som påverkar CYP3A4 och/eller PgP. *In vitro* är everolimus en kompetitiv hämmare av CYP3A4 och en blandad hämmare av CYP2D6.

Kända och teoretiska interaktioner med vissa hämmare och inducerare av CYP3A4 och PgP återges i Tabell 2 nedan.

### CYP3A4- och PgP-hämmare som ökar koncentrationerna av everolimus

Substanser som hämmar CYP3A eller PgP kan öka everolimuskoncentrationerna i blodet genom att minska metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

### CYP3A4- och PgP-inducerare som minskar koncentrationerna av everolimus

Substanser som är inducerare av CYP3A4 eller PgP kan minska blodkoncentrationerna av everolimus genom att öka metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.



**Tabell 2 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus**

<b>Aktiva substanser per interaktionstyp</b>	<b>Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C<sub>max</sub> Geometriskt medelvärde (observerat intervall)</b>	<b>Rekommendationer avseende samtidig administrering</b>	
<b>Potenta CYP3A4-/PgP-hämmare</b>			
<b>Ketokonazol</b>	AUC ↑15,3 gånger (intervall 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 gånger (intervall 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Afinitor och potenta hämmare rekommenderas inte.	
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b>	Har inte studerats Stora ökning av everolimus koncentrationen förväntas.		
<b>Telitromycin, klaritromycin</b>			
<b>Nefazodon</b>			
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>			
<b>Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare</b>			
<b>Erytromycin</b>	AUC ↑4,4 gånger (intervall 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 gånger (intervall 0,9-3,5)	Försiktighet bör iakttas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas. Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare, bör en dosreduktion till 5 mg eller 2,5 mg dagligen övervägas. Emellertid finns det inga kliniska data med denna dosjustering. På grund av variabilitet mellan patienter är de rekommenderade dosjusteringarna eventuellt inte optimala för alla individer. Därför rekommenderas noggrann monitorering av biverkningar. Om behandling med den måttliga hämmaren avbryts, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig elimineringsstid för de vanligaste måttliga hämmarna) innan Afinitor-dosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.	
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 gånger C <sub>max</sub> ↑ 2,2 gånger		
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5 gånger (intervall 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 gånger (intervall 1,3-3,8)		
<b>Ciklosporin oral</b>	AUC ↑2,7 gånger (intervall 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 gånger (intervall 1,3-2,6)		
<b>Flukonazol</b>	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.		
<b>Diltiazem</b>			
<b>Dronedaron</b>	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.		
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas.		
<b>Grapefruit juice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP</b>	Har inte studerats. Ökad exposition förväntas (stor spridning av effekten).		Kombinationer ska undvikas.

<b>Potenta och måttliga CYP3A4-inducerare</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓ 63 % (intervall 0-80 %) C <sub>max</sub> ↓ 58 % (intervall 10-70 %)	Undvik samtidig användning av potenta CYP3A4-inducerare. Om patienter behöver samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare, bör en dosökning av Afinitor från 10 mg dagligen upp till 20 mg dagligen övervägas, med användande av dosökningar på 5 mg eller mindre, tillämpat på dag 4 och dag 8 efter det att behandling med inducerare påbörjats. Denna dos predikteras anpassa AUC till intervallet som har observerats utan samtidig behandling med inducerare. Emellertid finns inga kliniska data med denna dosanpassning. Om behandling med induceraren avbryts, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktion att upphöra) innan Afinitor-dosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades.
<b>Dexametason</b>	Har inte studerats. Minskad exponering förväntad.	
<b>Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin</b>	Har inte studerats. Minskad exponering förväntad.	
<b>Efavirenz, nevirapin</b>	Har inte studerats. Minskad exponering förväntad.	
<b>Johannesört (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Har inte studerats. Stora minskningar i exponering förväntad.	Beredningar som innehåller Johannesört ska inte användas under behandling med everolimus.

#### Substanser vars plasmakoncentration eventuellt kan påverkas av everolimus

De systemiska koncentrationerna som erhållits efter orala dagliga doser av 10 mg, gör hämning av PgP, CYP3A4 och CYP2D6 mindre trolig (grundat på *in vitro* resultat). Emellertid kan hämning av CYP3A4 och PgP i magen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A4, och everolimus ledde till att C<sub>max</sub> för midazolam ökade med 25 % och AUC<sub>(0-inf)</sub> med 30 %. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgängligheten av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av everolimus och långverkande oktreotid gav ett ökat C<sub>min</sub> av oktreotid med ett geometriskt medelvärde (everolimus/placebo) på 1,47. Någon klinisk signifikant betydelse för effekten av everolimus hos patienter med avancerade neuroendokrina tumörer kunde inte fastställas.

Samtidig administrering av everolimus och exemestan ökade C<sub>min</sub> och C<sub>2h</sub> för exemestan med 45 % respektive 64 %. Motsvarande östradiolhalt vid steady state (4 veckor) skilde sig emellertid inte åt mellan de två behandlingsgrupperna. Ingen ökning av antalet biverkningar relaterat till exemestan observerades hos patienter med hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer som behandlades med kombinationen. Ökningen av exemestannivåerna påverkar sannolikt inte effekt eller säkerhet.

#### Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

### Vaccinationer

Immunresponser på en vaccination kan eventuellt påverkas och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med Afinitor. Användning av levande vacciner bör undvikas under behandling med Afinitor (se avsnitt 4.4). Exempel på levande vacciner är vaccin mot influensa (intranasalt), mässling, påssjuka, röda hund, polio (peroralt), tuberkulos (BCG, Bacillus Calmette Guérin), gula febern, vattkoppor och tyfoidfieber (stam Ty21a).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket säker preventivmetod (t ex icke östrogeninnehållande preventivmedel givet oralt, via injektion eller implantat; progesteron-baserade preventivmedel, hysterektomi, tubarligering, fullständig avhållsamhet, barriärmetoder, spiral och/eller kvinnlig/manlig sterilisering) under behandling med everolimus och upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Manliga patienter ska inte avrådas från att försöka få barn.

### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av everolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryotoxicitet och fetotoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i human bröstmjolk. Hos råtta, däremot, passerar everolimus och/eller dess metaboliter lätt över i mjölk (se avsnitt 5.3). Därför bör kvinnor som tar everolimus inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter den sista dosen.

### Fertilitet

Risken för att everolimus ska orsaka infertilitet hos män och kvinnor är okänd, men amenorré (sekundär amenorré och annan oregelbundenhet av menstruation) associerat med obalans i luteiniserande hormon (LH)/follikelstimulerande hormon (FSH) har observerats hos kvinnliga patienter. Baserat på icke-kliniska fynd kan den manliga och den kvinnliga fertiliteten vara nedsatt under behandling med everolimus (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Afinitor kan ha en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att de ska vara försiktiga när de kör eller använder maskiner om de upplever fatigue under behandlingen med Afinitor.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerhetsprofilen baseras på sammanställda uppgifter från elva kliniska studier där 2879 patienter behandlades med Afinitor, varav fem av studierna var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier och sex var öppna fas I- och II-studier, samtliga relaterade till de godkända indikationerna.

De vanligaste biverkningarna (incidens  $\geq 1/10$ ) utifrån sammanställda säkerhetsuppgifter var (i fallande ordning): stomatit, utslag, fatigue, diarré, infektioner, illamående, minskad aptit, anemi, smakförändringar, pneumonit, perifert ödem, hyperglykemi, asteni, klåda, viktnedgång, hyperkolesterolemi, näsblod, hosta och huvudvärk.

De biverkningar av grad 3-4 som var oftast förekommande (incidens  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) var stomatit, anemi, hyperglykemi, infektioner, fatigue, diarré, pneumonit, asteni, trombocytopeni, neutropeni, dyspné, proteinuri, lymfopeni, blödning, hypofosfatemi, hudutslag, hypertoni, pneumoni, förhöjt ALAT/ASAT och diabetes mellitus. Graderna följer CTCAE Version 3.0 och 4.03.

#### Biverkningar i tabellformat

Tabell 3 visar frekvensen av rapporterade biverkningar från den sammanlagda analysen av säkerhetsbedömningen. Biverkningarna är listade enligt MedDRA-systemets organklassificering och frekvenskategorier. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3 Biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga	Infektioner <sup>a, *</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga	Anemi
Vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, lymfopeni
Mindre vanliga	Pancytopeni
Sällsynta	Erytroblastopeni (PRCA)
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	Överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperglykemi, hyperkolesterolemi
Vanliga	Hypertriglyceridemi, hypofosfatemi, diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypokalemi, dehydrering, hypokalcemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Sömlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Dysgeusi, huvudvärk
Mindre vanliga	Ageusi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Ögonlocksödem
Mindre vanliga	Konjunktivit
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Kronisk hjärtsvikt
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Blödning <sup>b</sup> , hypertoni
Mindre vanliga	Hudrodnad, djup ventrombos
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket vanliga	Pneumonit <sup>c</sup> , näsblod, hosta
Vanliga	Dyspné
Mindre vanliga	Hemoptys, lungemboli
Sällsynta	Andnödssyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Stomatit <sup>d</sup> , diarré, illamående
Vanliga	Kräkning, muntorrhet, buksmärta, slemhinneinflammation, oral smärta, dyspepsi, dysfagi
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT

<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga	Utslag, pruritus
Vanliga	Torr hud, nagelbesvär, lindrig alopeci, akne, erytem, onykoklas (brutna naglar), hand-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi), hudexfoliation, hudförändringar
Sällsynta	Angioödem*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	Ledvärk
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga	Proteinuri*, förhöjt serumkreatinin, njursvikt*
Mindre vanliga	Ökad urinering dagtid, akut njursvikt*
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Oregelbunden menstruation
Mindre vanliga	Amenorré <sup>e*</sup>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Fatigue, asteni, perifert ödem
Vanliga	Feber
Mindre vanliga	Icke kardiell bröstsmärta, försämrad sårhäkning
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga	Minskad vikt
* a b c d e	<p>Se även under avsnitt Beskrivning av särskilda biverkningar.</p> <p>Inkluderar alla reaktioner inom systemorganklass ”infektioner och infestationer” (mycket vanliga) pneumoni, urinvägsinfektion; (mindre vanliga) bronkit, herpes zoster, sepsis, abscess samt enstaka fall av opportunistiska infektioner [t.ex. aspergillos, candidiasis, PJP/PCP och hepatit B (se även avsnitt 4.4)] samt (sällsynta) viral myokardit.</p> <p>Omfattar olika slags blödningar från olika ställen, som inte anges separat.</p> <p>Inkluderar (mycket vanliga) pneumonit, (vanliga) interstitiell lungsjukdom, lunginfiltrat och (sällsynta) pulmonell alveolär blödning, pulmonell toxicitet samt alveolit.</p> <p>Inkluderar (mycket vanliga) stomatit (vanliga) aftös stomatit, mun- och tungår och (mindre vanliga) glossodyn, glossit.</p> <p>Frekvensen baseras på antalet kvinnor 10-55 år från poolade data.</p>

#### Beskrivning av särskilda biverkningar

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med allvarliga fall av reaktivering av hepatit B, också med dödlig utgång. Reaktivering av infektion är en förväntad effekt under immunosuppressiva behandlingsperioder.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med njursvikt (även med dödlig utgång) och proteinuri. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall av amenorré (sekundär amenorré och annan oregelbundenhet av menstruation).

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall av PJP/PCP, några med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har angioödem rapporterats, både med och utan samtidig användning av ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).

#### Äldre

Enligt en sammanställning av säkerhetsdata var 37 % av patienterna som behandlades med Afinitor  $\geq 65$  år. Andelen patienter med en biverkning som ledde till utsättning av läkemedlet var högre hos patienter  $\geq 65$  år (20 % mot 13 %). De biverkningarna som orsakade utsättning i flest fall var pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom), stomatit, fatigue och dyspné.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Engångsdoser upp till 70 mg har getts med acceptabel akut tolerabilitet. Allmänt understödjande åtgärder bör initieras vid alla fall av överdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE10

#### Verkningsmekanism

Everolimus är en selektiv hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR är ett ledande serin-treoninkinas, vars aktivitet är känd för att vara uppreglerad vid de flesta cancerformer hos människa. Everolimus binds till det intracellulära proteinet FKBP-12, som bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av mTOR-komplex-1 (mTORC1). Hämmningen av signalvägen för mTORC1 interagerar med translationen och syntesen av proteiner genom att minska aktiviteten av S6 ribosomalproteinkinase (S6K1) och 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-bindningsprotein), som reglerar proteiner som är delaktiga i cellcykeln, angiogenes och glykolys. S6K1 tros fosforylera aktiveringsdomän 1 av östrogenreceptorn, som ansvarar för ligandoberoende aktivering av receptorn. Everolimus minskar nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF), vilken förstärker tumörangiogena processer. Everolimus är en potent hämmare av tillväxten och proliferationen av tumörceller, endotelceller, fibroblaster och blodkärlsassocierade glattmuskelceller och har visat sig minska glykolys hos solida tumörer *in vitro* och *in vivo*.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer*

BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301), en randomiserad, dubbelblind, multicenter fas III-studie av Afinitor plus exemestan jämfört med placebo plus exemestan, utfördes på postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv, HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer med recidiv eller progression efter tidigare behandling med letrozol eller anastrozol. Randomiseringen stratifierades efter dokumenterad känslighet för tidigare hormonbehandling och förekomst av visceral metastaser. Känslighet för tidigare hormonbehandling definierades som antingen 1) dokumenterad klinisk nytta (komplett respons [CR], partiell respons [PR], stabil sjukdom  $\geq 24$  veckor) av minst en tidigare hormonbehandling för avancerad sjukdom eller 2) minst 24 månaders adjuvant hormonbehandling innan recidiv.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderat med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), baserat på prövarens bedömning (lokal radiologi). Understödjande PFS-analyser baserades på en oberoende central radiologisk granskning.

Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, förändring av livskvalitet (QoL) och tid till försämrat ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group).

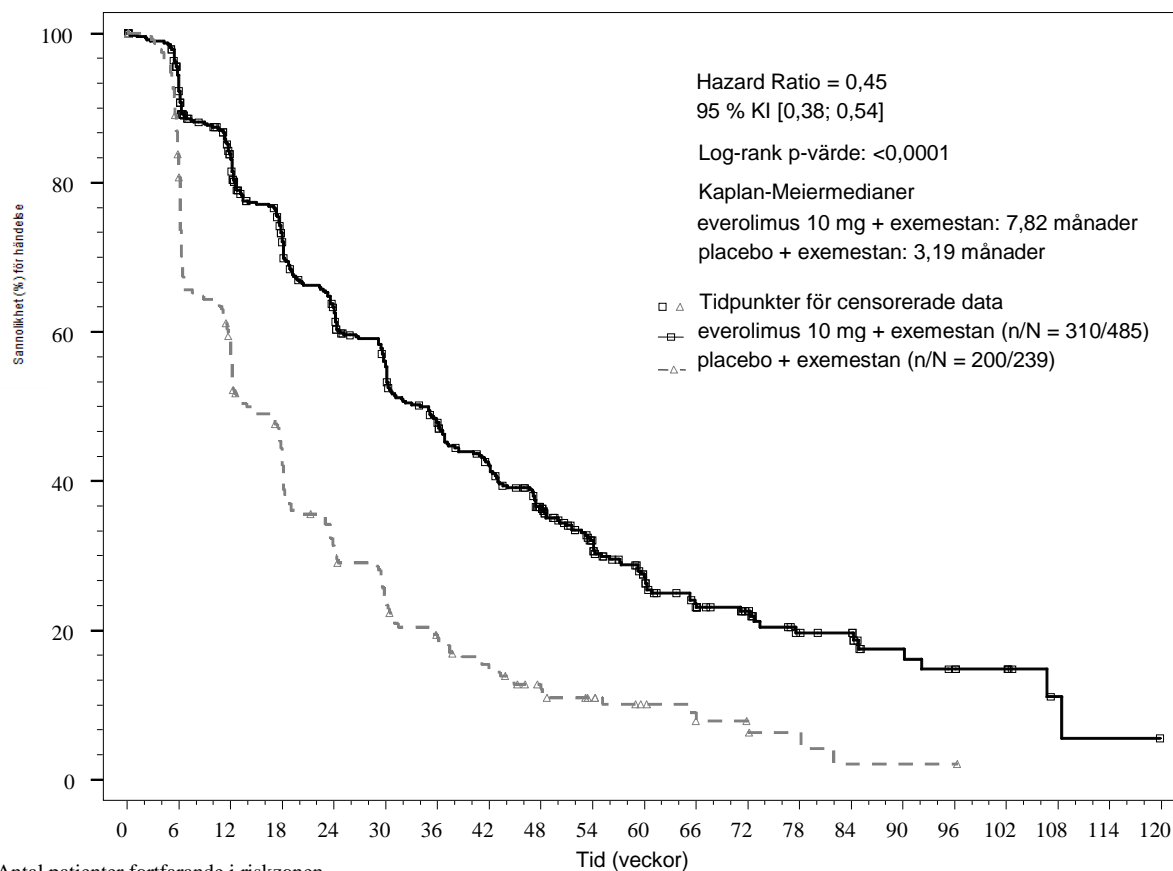
Totalt randomiserades 724 patienter 2:1 till antingen kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n=485) eller till placebo plus exemestan (25 mg dagligen) (n=239). Vid tidpunkten för analys av total överlevnad (OS) var behandlingstiden med everolimus i median 24 veckor (1,0-199,1 veckor). För patienterna som fick everolimus plus exemestan var behandlingstiden längre, i median 29,5 veckor (1,0-199,1), jämfört med 14,1 veckor (1,0-156,0 veckor) för placebo plus exemestan-gruppen.

Effektresultaten för primärt effektmått erhöles från den slutgiltiga PFS-analysen (se tabell 4 och figur 1). Patienterna i placebo plus exemestan-gruppen övergick inte till everolimus vid tidpunkten för progression.

**Tabell 4 Effektresultat för BOLERO-2**

Analys	Afinitor <sup>a</sup> n=485	Placebo <sup>a</sup> n=239	Hazard ratio	p-värde
<b>Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)</b>				
Radiologisk granskning av prövaren	7,8 (6,9-8,5)	3,2 (2,8-4,1)	0,45 (0,38-0,54)	<0,0001
Oberoende radiologisk granskning	11,0 (9,7-15,0)	4,1 (2,9-5,6)	0,38 (0,31-0,48)	<0,0001
<b>Total överlevnad i median (månader) (95 % KI)</b>				
Total överlevnad i median	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Bästa totala respons (%) (95 % KI)</b>				
Objektiv responsfrekvens <sup>b</sup>	12,6 % (9,8-15,9)	1,7 % (0,5-4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Klinisk nytta <sup>c</sup>	51,3 % (46,8-55,9)	26,4 % (20,9-32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Plus exemestan <sup>b</sup> Objektiv responsfrekvens = andelen patienter med komplett eller partiell respons <sup>c</sup> Klinisk nytta = andelen patienter med komplett eller partiell respons eller stabil sjukdom efter ≥24 veckor <sup>d</sup> Ej relevant <sup>e</sup> P-värdet erhöles från Cochran-Mantel-Haenszel-testet med en stratifierad version av Cochran-Armitage-permutationstest.				

**Figur 1 BOLERO-2 Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)**



Antal patienter fortfarande i riskzonen

Tid (veckor)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

Den beräknade behandlingseffekten på PFS fick stöd av en planerad subgruppsanalys av PFS enligt prövarens bedömning. I alla analyserade subgrupper (ålder, känslighet för tidigare hormonell behandling, antal involverade organ, skelettmetastaser vid studiestart, förekomst av visceral metastasering och över betydande demografiska och prognostiska subgrupper) sågs en positiv behandlingseffekt av everolimus plus exemestan, med en beräknad riskkvot (HR) jämfört med placebo plus exemestan som varierande från 0,25 till 0,60.

Ingen skillnad i tid till  $\geq 5\%$  försämring av skattningen avseende generell livskvalitet eller funktionsskalor enligt QLQ-C30 observerades i de två armarna.

BOLERO-6 (studie CRAD001Y2201), en randomiserad, öppen fas II-studie av everolimus i kombination med exemestan jämfört med enbart everolimus eller kapecitabin vid behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv, HER2/neu-negativ, lokalt avancerad, återkommande eller metastatisk bröstcancer efter recidiv eller progression efter tidigare behandling med letrozol eller anastrozol.

Studiens primära effektmått var beräknad riskkvot (HR) för progressionsfri överlevnad (PFS) för everolimus plus exemestan, jämfört med enbart everolimus. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var beräknad HR för PFS för everolimus plus exemestan, jämfört med kapecitabin.

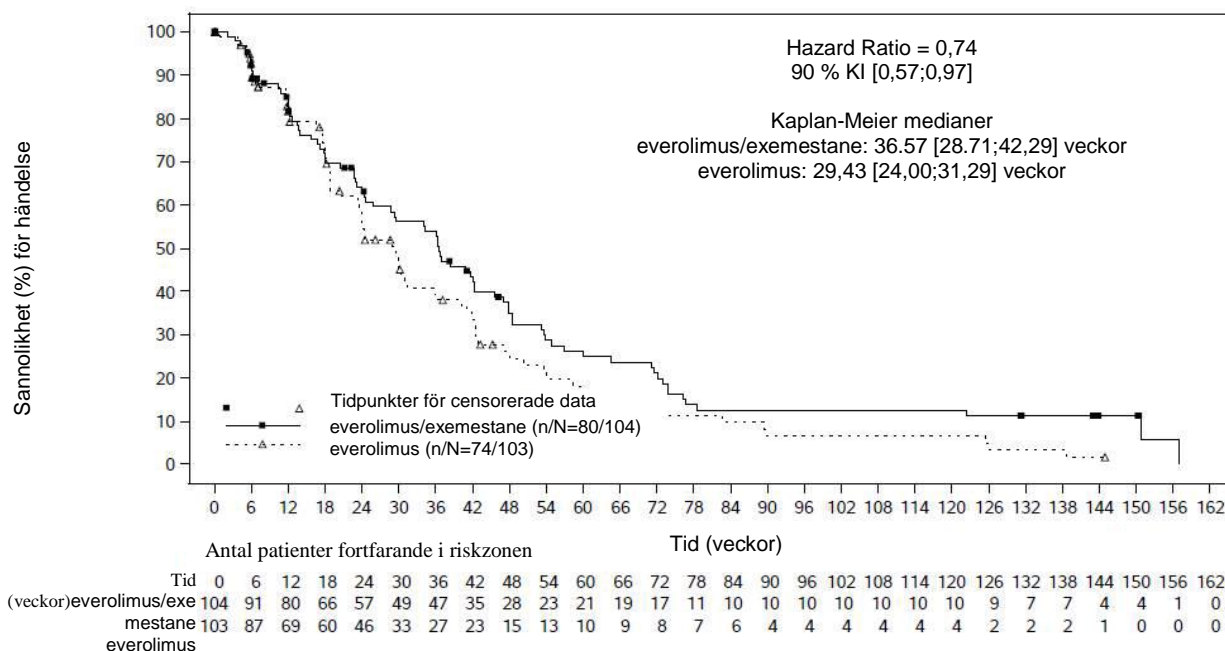
Andra sekundära effektmått innefattade utvärdering av total överlevnad, objektiv responsfrekvens, klinisk nytta, säkerhet, tid till försämrat ECOG-funktionsstatus, tid till livskvalitet-försämring och behandlingsnöjdhet (TSQM). Inga formella statistiska jämförelser planerades.



Totalt randomiserades 309 patienter i förhållandet 1: 1: 1 till kombinationen everolimus (10 mg dagligen) plus exemestan (25 mg dagligen) (n=104), enbart everolimus (10 mg dagligen) (n=103) eller kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 2 veckor följt av en veckas uppehåll, dvs. 3-veckorscykel) (n=102). Vid sista datum för datainsamling (data cut-off) var behandlingsdurationen i median 27,5 veckor (intervall 2,0-165,7) för gruppen som fick everolimus plus exemestan, 20 veckor (1,3-145,0) för everolimus och 26,7 veckor (1,4-177,1) för kapecitabin.

Resultatet för den slutliga PFS-analysen med 154 händelser baserat på lokal bedömning visade en beräknad HR på 0,74 (90 % KI: 0,57; 0,97) till fördel för gruppen som fick everolimus plus exemestan jämfört med everolimus. I median var PFS 8,4 månader (90 % KI: 6,6; 9,7) respektive 6,8 månader (90 % KI: 5,5; 7,2).

**Figur 2 BOLERO-6 Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)**



För det huvudsakliga sekundära effektmåttet PFS var beräknad HR 1,26 (90 % KI: 0,96; 1,66) till fördel för kapecitabin jämfört kombinationen everolimus plus exemestan, baserat på totalt 148 observerade händelser.

Resultatet för det sekundära effektmåttet total överlevnad var emellertid inte i överensstämmelse med det primära effektmåttet PFS och indikerade en fördel för enbart everolimus. Beräknad HR var 1,27 (90 % KI: 0,95; 1,70) för jämförelsen av total överlevnad hos gruppen som enbart fick everolimus respektive everolimus + exemestan. Beräknad HR för total överlevnad i gruppen som fick everolimus plus exemestan jämfört med kapecitabin var 1,33 (90 % KI: 0,99; 1,79).

### Avancerade neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas (pNET)

RADIANT-3 (studie CRAD001C2324), en multicenter, randomiserad, dubbelblind, fas III-studie med Afinitor plus bästa understödjande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC hos patienter med avancerad pNET, visade en statistiskt signifikant klinisk nytta av Afinitor jämfört med placebo med en 2,4 gånger förlängd median progressionsfri överlevnad (PFS) (11,04 månader jämfört med 4,6 månader), (HR 0,35; 95 % KI: 0,27;0,45 p <0,0001) (se tabell 5 och figur 3).

RADIANT-3 omfattade patienter med väl och måttligt differentierad, avancerad pNET, vars sjukdom hade progredierat under de föregående 12 månaderna. Behandling med somatostatinanaloger var tillåtet som en del av BSC.

Det primära effektmåttet för studien var PFS utvärderat med RECIST (Response Evaluation Criteria för solida tumörer). Efter dokumenterad radiologisk progression kunde patienterna avblindas av prövaren. De som hade randomiserats till placebo kunde då få öppen behandling med Afinitor.

Sekundära effektmått var säkerhet, objektiv responsfrekvens, responstid och total överlevnad (OS).

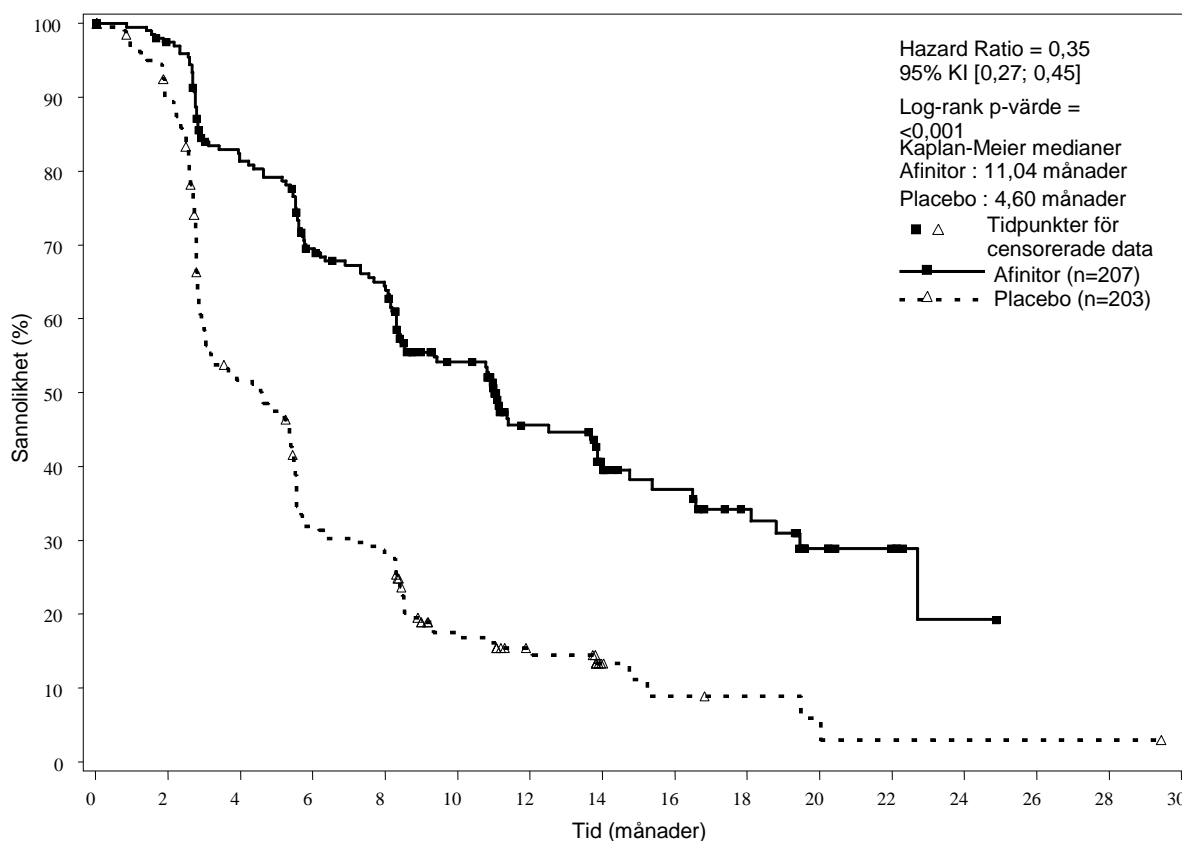
Sammanlagt randomiserades 410 patienter 1:1 till antingen Afinitor 10 mg dagligen (n=207) eller placebo (n=203). Demografin var välbalanserad (medianålder 58 år, 55 % män, 78,5% kaukasier). Femtioåtta procent av patienterna i båda grupperna hade tidigare erhållit systemisk behandling. Mediantiden för behandling i blindad studie var 37,8 veckor (intervall 1,1-129,9 veckor) för patienter som fått everolimus och 16,1 veckor (intervall 0,4-147,0 veckor) för de som fått placebo.

Totalt 172 av de 203 patienter (84,7 %) som initialt randomiserats till placebo övergick till öppen behandling med Afinitor efter sjukdomsprogression eller avblindning i studien. Mediantiden för öppen behandling var 47,7 veckor för samtliga patienter; 67,1 veckor för de 53 patienter som randomiserats till everolimus respektive 44,1 veckor för de 172 patienter som randomiserats till placebo och sedan övergick till öppen everolimusbehandling.

**Tabell 5 RADIANT-3 – Behandlingsresultat**

Behandlingsgrupp	Afinitor n=207	Placebo n=203	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde
<b>Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)</b>				
Radiologisk granskning av prövaren	11,04 (8,41;13,86)	4,60 (3,06;5,39)	0,35 (0,27;0,45)	<0,0001
Oberoende radiologisk granskning	13,67 (11,17;18,79)	5,68 (5,39;8,31)	0,38 (0,28;0,51)	<0,0001
<b>Median total överlevnad, OS (månader) (95 % KI)</b>				
Median total överlevnad	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

**Figur 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (radiologisk granskning av prövaren)**



Antal patienter fortfarande i riskzonen

Afinitor	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

#### Avancerade neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna

RADIANT-4 (studie CRAD001T2302), en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie med Afinitor plus bästa understödande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC utfördes på patienter med avancerade, väl differentierade (grad 1 eller 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och utan anamnes eller aktiva symptom relaterade till karcinoidsyndrom.

Det primära effektmåttet för studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderat enligt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) och baserat på en oberoende radiologisk granskning. En understödande PFS-analys var baserad på lokal granskning av prövaren. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), total svarsfrekvens, tid till sjukdomskontroll, säkerhet, förändring av livskvalitet (FACT-G) och tid till försämring enligt WHO PS (World Health Organisation performance status).

Sammanlagt randomiserades 302 patienter i ett 2:1 förhållande till antingen everolimus (10 mg dagligen) (n=205) eller placebo (n=97). Demografiska uppgifter och sjukdomskaraktäristika var generellt sett balanserad (medianålder 63 år [intervall 22-86], 76 % kaukasier, tidigare behandling med somatostatinalaloger). Mediantiden för blindad behandling var 40,4 veckor för patienter som fick Afinitor och 19,6 veckor för de som fick placebo. Patienterna i placebogruppen gick inte över till everolimus vid tidpunkten för progression.

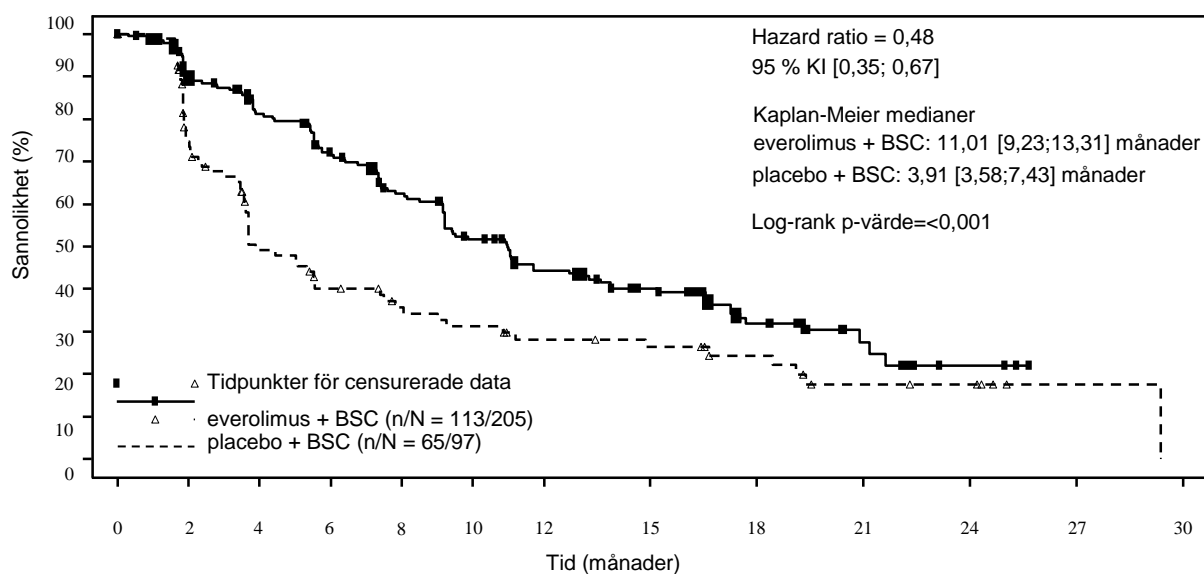
Effektresultaten för det primära effektmåttet erhöles från de slutliga PFS-analyserna (se tabell 6 och figur 4).

**Tabell 6 RADIANT-4 – Progressionsfri överlevnad**

Population	Afinitor n=205	Placebo n=97	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde <sup>a</sup>
<b>Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)</b>				
Oberoende radiologisk granskning	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,0001
Radiologisk granskning av prövaren	13,96 (11,2; 17,7)	5,45 (3,7; 7,4)	0,39 (0,28; 0,54)	<0,0001

<sup>a</sup> Ensidigt p-värde från ett stratifierat log-rank test

**Figur 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (oberoende radiologisk granskning)**

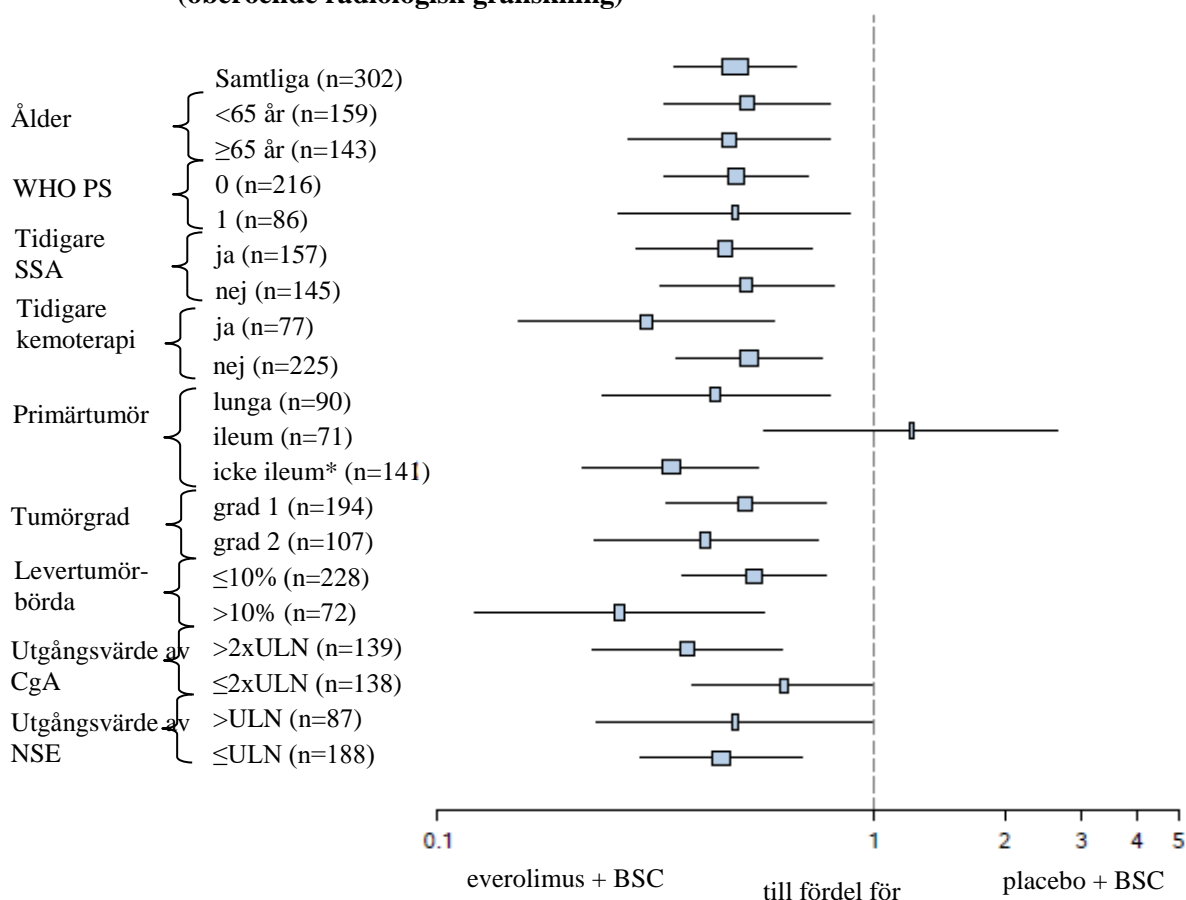


Antal patienter fortfarande i riskzonen

Tid(mån)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

I understödjande analyser observerades en positiv behandlingseffekt i alla subgrupper med undantag för subgruppen som hade primärtumör med ursprung i ileum (ileum: HR=1,22 [95 % KI: 0,56-2,65], icke ileum: HR=0,34 [95 % KI: 0,22-0,54], lunga: HR=0,43 [95 % KI: 0,24-0,79]) (se figur 5).

**Figur 5 RADIANT-4 – Progressionsfri överlevnad utifrån i förväg specificerade subgrupper (oberoende radiologisk granskning)**



\*icke ileum: magsäck, kolon, rektum, appendix, cekum, duodenum, jejunum, cancer av okänt primärt ursprung och övrigt gastrointestinalt ursprung

ULN: övre normalgräns

CgA: kromogranin A

NSE: neurospecifikt enolas

hazard ratio (95 % KI) från stratifierad Cox-modell.

Den i förväg planerade interimanalysen avseende total överlevnad, efter 101 dödsfall (191 krävs för slutlig analys) och 33 månaders uppföljning, var till fördel för everolimusgruppen. Emellertid sågs ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad (HR=0,73 [95 % KI: 0,48-1,11; p=0,071]).

Ingen skillnad observerades mellan de båda grupperna avseende tid till definitiv försämring enligt WHO PS (≥1 poäng) eller tid till definitiv försämring av livskvalitet (FACT-G ≥7 poäng).

### Avancerad njurcellscancer

RECORD-1 (studie CRAD001C2240), en fas III, internationell, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie utfördes för att jämföra everolimus 10 mg dagligen med placebo, båda i kombination med bästa understödjande vård. Studien utfördes på patienter med metastaserande njurcellscancer, vars sjukdom hade progredierat under eller efter behandling med VEGFR-TKI (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), t.ex. sunitinib eller sorafenib, eller både sunitinib och sorafenib i kombination. Tidigare behandling med bevacizumab och interferon- $\alpha$  var också tillåtet. Patienterna stratifierades enligt prognosskalan för MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (gynnsam vs medel vs liten riskgrupp) och tidigare cancerbehandling (1 vs 2 tidigare VEGFR-TKI-behandlingar).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad, dokumenterad med hjälp av RECIST-skalan (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) och bedömd via en blindad, oberoende central granskning. Sekundära effektmått var säkerhet, objektiv tumörresponsfrekvens, total överlevnad, sjukdomsrelaterade symtom och livskvalitet. Efter dokumenterad röntgenologisk progression kunde patienterna oblandas av prövaren. De som randomiserats till placebo kunde då få öppen behandling med everolimus 10 mg dagligen. Den oberoende monitoreringskommittén ("Independent Data Monitoring Committee") rekommenderade att denna prövning skulle avslutas vid tidpunkten för den andra interimanalysen, eftersom det primära effektmåttet hade uppfyllts.

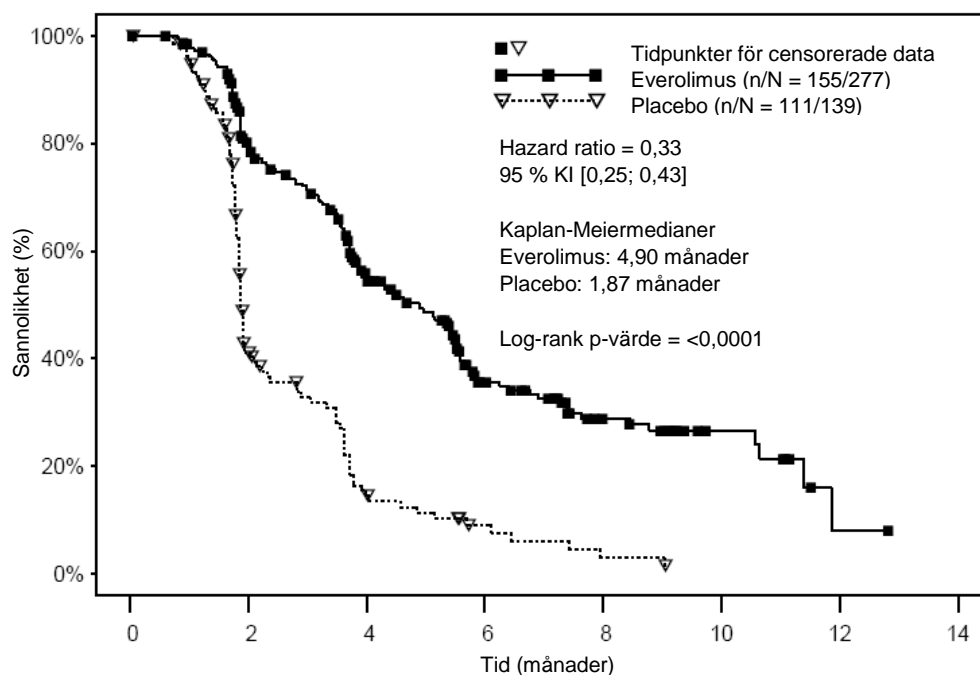
Totalt 416 patienter randomiserades 2:1 till att få Afinitor (n=277) eller placebo (n=139). Demografierna var välbalanserade (poolad medianålder [61 år; intervall 27-85], 78 % män, 88 % kaukasier, antal tidigare VEGFR-TKI-behandlingar [1-74 %, 2-26 %]). Mediantiden för behandling i blindad studie var 141 dagar (intervall 19-451 dagar) för patienter som fått everolimus och 60 dagar (intervall 21-295 dagar) för de som fått placebo.

Afinitor var överlägset placebo vad avser primärt effektmått av progressionsfri överlevnad, med en statistiskt signifikant, 67 %, minskning av risken för progression eller dödsfall (se Tabell 7 och Figur 6).

**Tabell 7 RECORD-1 - Progressionsfri överlevnad**

Behandlingsgrupp	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde
<b>Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % KI)</b>					
<b>Primär analys</b>					
Alla (blindad oberoende central granskning)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Stöd/känslighetsanalyser</b>					
Alla (lokal granskning av prövaren)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>MSKCC prognospoäng (blindad oberoende central granskning)</i>					
Gynnsam risk	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Medelrisk	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Låg risk	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Stratifierat log-rank-test					

**Figur 6 RECORD-1 - Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (oberoende central granskning)**



Antal patienter som fortfarande är under risk								
Tid (månader)	0	2	4	6	8	10	12	14
Afinitor	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Frekvensen progressionsfri överlevnad vid 6 månader var 36 % vid behandling med Afinitor, jämfört med 9 % för placebo.

Bekräftad objektiv tumörrespons sågs hos 5 patienter (2 %) som fick Afinitor, men hos ingen av dem som fick placebo. Därför återspeglar fördelen vad avser progressionsfri överlevnad primärt behandlingsgruppen med stabil sjukdom (vilket motsvarar 67 % av den behandlingsgrupp som fick Afinitor).

Ingen statistiskt signifikant, behandlingsrelaterad skillnad sågs i total överlevnad (hazard ratio 0,87; KI: 0, 65-1,17; p=0,177). Överflyttning till öppen behandling med Afinitor efter sjukdomsprogression för patienter som tilldelats placebo försvårade upptäckten av eventuell behandlingsrelaterad skillnad i total överlevnad.

#### Övriga studier

Stomatit är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlas med Afinitor (se avsnitt 4.4 och 4.8). I en enarmad studie efter marknadsgodkännandet hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer (n=92) gavs lokal behandling med dexametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri oral lösning, administrerad som munskölj (4 gånger dagligen under de första 8 behandlingsveckorna), från det att behandling påbörjades med Afinitor (10 mg/dag) plus exemestan (25 mg/dag), för att minska incidensen och svårighetsgraden av stomatit. Incidensen av stomatit grad $\geq 2$  var vid 8 veckor 2,4 % (n=2/85 utvärderbara patienter), vilket var lägre än vad som tidigare rapporterats. Förekomsten av stomatit grad 1 var 18,8 % (n=16/85) och inga fall av stomatit grad 3 eller 4 rapporterades. Den övergripande säkerhetsprofilen i denna studie var jämförbar med den som fastställts för everolimus vid behandling inom onkologi och tuberös skleroskomplexet (TSC), med undantag för en något ökad frekvens av oral candidiasis som rapporterades hos 2,2 % (n=2/92) av patienterna.

### Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Afinitor för alla grupper av den pediatriiska populationen för neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas och thorax samt njurcellscancer (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium uppnås maximala koncentrationer av everolimus ( $C_{max}$ ) 1 timme (median) efter administrering av 5 mg och 10 mg dagligen av everolimus vid fasta eller med ett lätt, fettfritt mellanmål.  $C_{max}$  är dosproportionellt mellan 5 mg och 10 mg. Everolimus är ett substrat för och en måttlig hämmare av PgP.

### *Påverkan från föda*

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid den systemiska exponeringen för everolimus 10 mg med 22 % (uppmätt som AUC) och den maximala plasmakoncentrationen,  $C_{max}$ , med 54 %. Fettfattig kost reducerade AUC med 32 % och  $C_{max}$  med 42 %. Intag av föda hade dock ingen märkbar effekt på koncentration/tid-profilen efter absorptionsfasen.

### Distribution

Blodplasmakvoten för everolimus, som är koncentrationsberoende inom intervallet 5-5 000 ng/ml, är 17-73 %. Ungefär 20 % av everolimuskoncentrationen i helblod återfinns i plasma hos cancerpatienter som givits 10 mg/dag. Plasmaproteinbindningen är cirka 74 % hos både friska försökspersoner och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var  $V_d$  191 liter för skenbart centralt kompartiment och 517 liter för skenbart perifert kompartiment.

### Metabolism

Everolimus är ett substrat för CYP3A4 och PgP. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos människa. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos människa, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurslag som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus självt. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

### Eliminering

Genomsnittligt oralt clearance (CL/F) för everolimus efter 10 mg dagligen hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var 24,5 liter/timme. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för everolimus är cirka 30 timmar.

Inga specifika utsöndringsstudier har genomförts på cancerpatienter, men data finns tillgängliga från studier på patienter som genomgått transplantation. Efter administrering av en engångsdos av radiomärkt everolimus i kombination med ciklosporin återfanns 80 % av radioaktiviteten i feces, medan 5 % utsöndrades i urinen. Modersubstansen upptäcktes inte i urinen eller feces.

### Steady state-farmakokinetik

Efter administrering av everolimus hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var  $AUC_{0-\tau}$  vid steady state dosproportionell inom området 5-10 mg dagligen. Steady state uppnåddes inom 2 veckor.  $C_{max}$  är dosproportionellt mellan 5 mg och 10 mg och  $t_{max}$  uppträder 1-2 timmar efter doseringen. Det fanns ett signifikant samband mellan  $AUC_{0-\tau}$  och dalkoncentrationen före doseringen vid steady state.



### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

Everolimus säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik utvärderades i två studier med en oral engångsdos av Afinitor tabletter till 8 respektive 34 patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion.

I den första studien var det genomsnittliga AUC för everolimus hos 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) dubbelt så högt som det hos 8 patienter med normal leverfunktion.

I den andra studien på 34 patienter med olika grader av leverfunktionsnedsättning sågs en ökad exponering för everolimus (dvs  $AUC_{0-inf}$ ) på 1,6; 3,3 och 3,6 gånger hos patienter med lätt (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) respektive svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Farmakokinetiska simuleringar för upprepad dosering stödjer dosrekommendationerna för patienter med nedsatt leverfunktion baserat på leverfunktionsstatus enligt Child-Pugh.

Baserat på resultaten från de två studierna rekommenderas dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

I en populationsfarmakokinetisk analys av 170 patienter med solida tumörer i framskridet stadium upptäcktes ingen signifikant påverkan från kreatininclearance (25-178 ml/minut) på CL/F hos everolimus. Nedsatt njurfunktion efter transplantation (kreatininclearance inom intervallet 11-107 ml/minut) påverkade inte farmakokinetiken hos everolimus hos patienter som genomgått transplantation.

#### *Äldre*

I en populationsfarmakokinetisk utvärdering av cancerpatienter sågs ingen signifikant påverkan från åldern (27-85 år) på oralt clearance av everolimus.

#### *Etnisk tillhörighet*

Oralt clearance (CL/F) är likartad hos japanska och kaukasiska cancerpatienter med likartad leverfunktion. Baserat på analysen av populationsfarmakokinetiken är CL/F i genomsnitt 20 % högre hos svarta patienter som genomgått transplantation.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den prekliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degeneration av testiklar, minskat antal spermier i bitesticklarna och livmoderatrofi). Andra målorgan var lungor (ökat antal alveolära makrofager) hos råttor och möss, bukspottskörteln (degranulering och vakuolation av exokrina celler hos apor respektive minigrisar, och degenerering av öceller hos apor) samt ögon (linsgrumlingar i främre suturlinjen) endast hos råttor. Mindre njurförändringar sågs hos råttor (exacerbation av åldersrelaterat lipofuscin i tubulärt epitel, ökning av hydronefros) och mus (exacerbation av bakgrundslesioner). Det fanns inga tecken på njurtoxicitet hos apor eller minigrisar.

Bakgrundssjukdomar (kronisk myokardit hos råttor, coxsackie-virusinfektion i plasma och hjärta hos apa, coccidia-infestation i magtarmkanalen hos minigrisar, hudlesioner hos mus och apa) tycktes spontant förvärras av behandling med everolimus. Dessa fynd observerades i allmänhet vid systemiska exponeringsnivåer inom det terapeutiska exponeringsintervallet eller däröver, utom för fynden i råttor, vilka rapporterades vid nivåer lägre än terapeutisk exponering på grund av hög vävnadsdistribution.

I en fertilitetsstudie på hanråttor påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermieaktiviteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det fanns bevis för att denna effekt var reversibel.

I reproduktionsstudier hos djur påverkades inte kvinnlig fertilitet. Emellertid resulterade orala doser av everolimus på  $\geq 0.1$  mg/kg (ungefär 4 % av  $AUC_{0-24h}$  hos patienter som får dosen 10 mg dagligen) till honråttor i en ökning av pre-implantation loss.

Everolimus gick över i placenta och var toxiskt för fostret. Hos råttor orsakade everolimus embryo/foetotoxicitet vid systemisk exponering under den terapeutiska nivån. Detta manifesterade sig som mortalitet och minskad vikt hos fostret. Frekvensen av skelettförändringar och missbildningar vid 0,3 och 0,9 mg/kg (t.ex. ofullständig tillslutning av bröstbenet) var förhöjd. I kanin noterades embryotoxicitet i form av ökat antal sena resorptioner.

Genotoxiska studier som innefattade relevanta genotoxiska markörer visade inga tecken på klastogen eller mutagen effekt. Tillförsel av everolimus i upp till 2 år indikerade inte någon onkogen potential hos mus och råtta upp till de högsta doserna motsvarande 3,9 respektive 0,2 gånger den uppskattade kliniska exponeringen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Butylhydroxitoluen  
Magnesiumstearat  
Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Krospovidon typ A  
Laktos, vattenfri

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av aluminium/polyamid/aluminium/PVC innehållande 10 tabletter.

Afinitor 2,5 mg tabletter

Förpackningar om 30 eller 90 tabletter.

Afinitor 5 mg tabletter

Förpackningar om 10, 30 eller 90 tabletter.

Afinitor 10 mg tabletter

Förpackningar om 10, 30 eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Afinitor 2,5 mg tabletter

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

### Afinitor 5 mg tabletter

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

### Afinitor 10 mg tabletter

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 03 augusti 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 2 april 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Afinitor 2,5 mg tabletter  
everolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/538/009      30 tabletter  
EU/1/09/538/010      90 tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Afinitor 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Afinitor 2,5 mg tabletter  
everolimus

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Afinitor 5 mg tabletter  
everolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg everolimus.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 tabletter  
30 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/538/007	10 tabletter
EU/1/09/538/001	30 tabletter
EU/1/09/538/003	90 tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Afinitor 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Afinitor 5 mg tablett  
everolimus

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Afinitor 10 mg tablett  
everolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 10 mg everolimus.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 tablett  
30 tablett  
90 tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/538/008	10 tabletter
EU/1/09/538/004	30 tabletter
EU/1/09/538/006	90 tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Afinitor 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Afinitor 10 mg tabletter  
everolimus

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

**Afinitor 2,5 mg tabletter**

**Afinitor 5 mg tabletter**

**Afinitor 10 mg tabletter**

everolimus

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Afinitor är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Afinitor
3. Hur du tar Afinitor
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Afinitor ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Afinitor är och vad det används för

Afinitor är ett cancerläkemedel, som innehåller den aktiva substansen everolimus. Everolimus minskar blodtillförseln till tumören och fördröjer tillväxten och spridandet av cancerceller.

Afinitor används för att behandla vuxna med:

- hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer hos kvinnor efter klimakteriet, när andra behandlingar (så kallade ”icke-steroida aromatashämmare”) inte längre håller sjukdomen under kontroll. Det ges tillsammans med ett läkemedel som heter exemestan, en steroid aromatashämmare, som används som hormonbehandling mot cancer.
- avancerade tumörer som kallas neuroendokrina tumörer och som kommer från magsäck, tarm, lungor eller bukspottkörtel. Det ges om tumörerna inte går att operera och om de inte överproducerar specifika hormoner eller andra besläktade naturliga ämnen.
- avancerad njurcancer (njurcellscarcinom) när andra behandlingar (så kallade ”VEGF-hämmare”) inte har hjälpt för att stoppa sjukdomen.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Afinitor

Afinitor ordinerar endast av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Följ läkarens instruktioner noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i denna bipacksedel. Om du har några frågor om Afinitor eller varför du har fått det förskrivet, fråga din läkare.

#### Ta inte Afinitor

- **om du är allergisk** mot everolimus eller besläktade substanser, som t.ex. sirolimus eller temsirolimus, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du tror att du kan vara allergisk, fråga läkare om råd.

## Varningar och försiktighet

### Tala med läkare innan du tar Afinitor

- om du har problem med levern eller om du någonsin har haft någon sjukdom som kan ha påverkat din lever. I så fall kan läkaren behöva ordinera en annan dos av Afinitor.
- om du har diabetes (høgt blodsockervärde). Afinitor kan öka blodsockernivåerna och försämra diabetes mellitus. Detta kan resultera i behov av insulin och/eller oralt diabetesläkemedel. Informera din läkare om du upplever någon onormal törst eller att du behöver kissa oftare.
- om du behöver vaccinera dig under tiden som du får behandling med Afinitor.
- om du har høgt kolesterolvärde. Afinitor kan höja kolesterolvärdet och/eller andra blodfetter.
- om du nyligen har genomgått en större operation, eller om du fortfarande har ett oläkt sår efter operation. Afinitor kan öka risken för problem med sårhäkning.
- om du har en infektion. Det kan vara nödvändigt att behandla infektionen innan du påbörjar behandlingen med Afinitor.
- om du tidigare haft hepatit B, eftersom infektionen kan uppträda igen vid behandling med Afinitor (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Afinitor kan också:

- försvaga ditt immunsystem. Det finns därför risk för att du får en infektion under tiden du tar Afinitor. Om du får feber eller andra tecken på en infektion, rådgör med din läkare. Vissa infektioner kan vara svåra och kan leda till dödsfall.
- påverka njurfunktionen. Därför kommer läkaren kontrollera din njurfunktion medan du tar Afinitor.
- orsaka andfåddhet, hosta och feber.
- orsaka att sår i munnen uppstår. Läkaren kan behöva göra ett uppehåll i eller avbryta behandlingen med Afinitor. Du kan behöva använda ett munskölj, en gel eller annan produkt. Vissa munskölj och geler kan förvärra sår i munnen, så testa inget utan att först rådfråga läkare. Läkaren kan komma att återuppta behandlingen med Afinitor med samma eller lägre dos.

**Informera din läkare** ifall att du upplever dessa symtom.

Blodprover kommer att tas på dig regelbundet under behandlingen. Med hjälp av dessa kan man kontrollera antalet blodkroppar i din kropp (vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar) och se om Afinitor har någon oönskad effekt på dessa celler. Blodprover tas också för att kontrollera din njurfunktion (kreatininvärdet), leverfunktion (transaminasvärdet) och dina blodsocker- och kolesterolvärden. Detta på grund av att även dessa kan påverkas av Afinitor.

### Barn och ungdomar

Afinitor ska inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

### Andra läkemedel och Afinitor

Afinitor kan påverka sättet som vissa andra läkemedel verkar på. Om du tar andra läkemedel på samma gång som Afinitor kan läkaren behöva ändra dosen av Afinitor eller av de andra läkemedlen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande kan öka risken för biverkningar med Afinitor:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol eller flukonazol och andra läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin – antibiotika som används för att behandla bakterieinfektioner
- ritonavir, och andra läkemedel som används för att behandla HIV infektion/AIDS
- verapamil eller diltiazem, används för att behandla hjärtåkommor eller högt blodtryck
- dronedaron, ett läkemedel som reglerar hjärtrytmen
- ciklosporin, ett läkemedel som används för att hindra kroppen från att avstöta transplanterade organ
- imatinib, ett läkemedel som hämmar tillväxten av tumörceller
- ACE-hämmare (t.ex. ramipril), som används mot högt blodtryck och andra hjärt-kärlsjukdomar.
- nefazodon, som används för att behandla depression.

Följande kan minska effektiviteten av Afinitor:

- rifampicin – används för att behandla tuberkulos (TBC)
- efavirenz eller nevirapin, används för att behandla HIV infektion/AIDS
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och andra tillstånd
- dexametason, en kortikosteroid som används för att behandla flera slags tillstånd, däribland inflammationer och immunsjukdomar
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital och andra antiepileptika – används för att stoppa kramper eller anfall

Dessa läkemedel skall undvikas under behandling med Afinitor. Om du tar något av dessa läkemedel kan läkaren eventuellt ställa om dig på ett annat läkemedel eller kan ändra dosen av Afinitor.

### **Afinitor med mat och dryck**

Undvik grapefrukt och grapefruktjuice under tiden som du behandlas med Afinitor.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

#### Graviditet

Afinitor kan ha skadlig effekt på foster och rekommenderas inte under graviditet. Tala om för läkaren om du är gravid eller om du tror att du kan vara gravid. Läkaren kommer att diskutera huruvida du bör ta detta läkemedel under graviditeten.

Kvinnor som skulle kunna bli gravida ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Om du trots dessa åtgärder tror att du kan ha blivit gravid, rådfråga läkaren **innan** du tar något mer Afinitor.

#### Amning

Afinitor kan ha skadlig effekt på barn som ammas. Du skall inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter sista dosen av Afinitor. Tala om för läkaren om du ammar.

#### Kvinnlig fertilitet

Utebliven menstruation (amenorré) har förekommit hos vissa kvinnor som använt Afinitor.

Afinitor kan påverka kvinnlig fertilitet. Tala med din läkare om du önskar bli gravid.

#### Manlig fertilitet

Afinitor kan påverka manlig fertilitet. Tala med din läkare om du önskar bli pappa.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du känner dig ovanligt trött (trötthet är en mycket vanlig biverkan), var då särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

### **Afinitor innehåller laktos**

Afinitor innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Afinitor**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är 10 mg en gång dagligen. Läkaren talar om för dig hur många tabletter av Afinitor du ska ta.

Om du har leverproblem kan läkaren i början av behandlingen eventuellt ge dig en lägre dos av Afinitor (2,5, 5 eller 7,5 mg dagligen).

Om du upplever särskilda biverkningar när du tar Afinitor (se avsnitt 4) kan läkaren eventuellt sänka din dos eller avbryta behandlingen, antingen under en kort tid eller permanent.

Ta Afinitor en gång dagligen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, konsekvent med eller utan mat.

Svälj tabletterna hela med ett glas vatten. Tugga eller krossa inte tabletterna.

### **Om du har tagit för stor mängd av Afinitor**

- Om du har tagit för mycket Afinitor, eller om någon annan av misstag tar dina tabletter, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus. Brådskande medicinsk behandling kan bli nödvändig.
- Ta med tablettförpackningen och denna bipacksedel, så att läkaren vet vad du har tagit.

### **Om du har glömt att ta Afinitor**

Om du missar en dos, ta nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta Afinitor**

Sluta inte att ta Afinitor, såvida inte läkaren säger till dig det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA att ta Afinitor och sök omedelbart medicinsk hjälp om du upplever något av följande tecken på en allergisk reaktion:

- svårigheter att andas eller svälja
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg (tecken på angioödem)
- kraftig hudklåda med röda eller upphöjda utslag.

## Allvarliga biverkningar av Afinitor kan vara:

### Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- feber, frossa (tecken på infektion)
- feber, hosta, andningssvårigheter, väsande andning (tecken på lunginflammation, pneumonit).

### Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- uttalad törst, stor urinproduktion, ökad aptit med viktnedgång, trötthet (tecken på diabetes)
- blödning, t ex i tarmväggen
- kraftigt minskad urinproduktion (tecken på njursvikt).

### Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- feber, hudutslag, ledsmärta och inflammation samt trötthet, aptitlöshet, illamående, gulsot (gulaktig hud), smärta i övre högra delen av buken, blek avföring, mörk urin (kan vara tecken på reaktivering av hepatit B)
- andfåddhet, andningssvårigheter i liggande ställning, svullna fötter eller ben (tecken på hjärtsvikt)
- svullnad och/eller smärta i ett av benen, oftast i vaden, rodnad eller varm hud i det drabbade området (tecken på en blodpropp i ett blodkärl (ven) i benen)
- plötslig andnöd, bröstsmärta eller blodig hosta (eventuellt tecken på lungemboli, ett tillstånd som uppstår när en eller flera artärer i lungorna är blockerade)
- kraftigt minskad urinproduktion, svullnad i benen, förvirring, smärta i ryggen (tecken på plötslig njursvikt)
- hudutslag, klåda, nässelfeber, svårighet att andas eller svälja, yrsel (tecken på allvarlig allergisk reaktion eller så kallad överkänslighetsreaktion).

### Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer)

- andfåddhet eller snabb andning (tecken på akut andnödssyndrom).

**Om du får någon av dessa biverkningar, tala med din läkare omedelbart eftersom de kan få livshotande konsekvenser.**

## Andra eventuella biverkningar av Afinitor kan vara:

### Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- höga blodsockernivåer (hyperglykemi)
- minskad aptit
- smakförändring
- huvudvärk
- näsblod
- hosta
- munsår
- orolig mage inklusive illamående eller diarré
- hudutslag
- klåda
- svaghets- eller trötthetskänsla
- trötthet, andfåddhet, yrsel, blek hud (tecken på låg nivå av röda blodkroppar, anemi)
- svullna armar, händer, fötter, anklar eller annan kroppsdel (tecken på ödem)
- viktminskning
- förhöjda blodfetter (hyperkolesterolemi).

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- spontana blödningar eller blåmärken (tecken på låg nivå av blodplättar dvs. trombocytopeni)
- andfåddhet (dyspné)
- törst, låg urinproduktion, mörk urin, torr hud, rodnad, irritabilitet (tecken på uttorkning)
- sömnsvärigheter
- huvudvärk, yrsel (tecken på högt blodtryck)
- feber, halsont, munsår på grund av infektion (tecken på låg nivå av vita blodkroppar dvs. leukopeni, lymfopeni och/eller neutropeni)
- feber
- inflammation inuti munnen, magen eller tarmen
- muntorrhet
- halsbränna (dyspepsi)
- kräkning
- sväljsvärigheter
- buksmärta
- akne
- utslag och smärta i handflator eller på fotsulor (hand-fotsyndrom)
- hudrodnad
- ledvärk
- smärta i munnen
- menstruationsstörningar såsom oregelbunden menstruation
- förhöjda blodlipider (hyperlipidemi, hypertriglyceridemi)
- låg kaliumnivå i blodet
- låg fosfatnivå i blodet
- låg kalciumnivå i blodet
- torr hud, hudavlossning, hudskador
- nagelbesvär, brutna naglar
- lätt håravfall
- onormala levervärden (förhöjt ASAT eller ALAT)
- onormala njurvärden (förhöjt kreatinin)
- svullna ögonlock
- protein i urinen.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- svaghet, spontana blödningar eller blåmärken och frekventa infektioner med symtom som feber, frossa, halsont eller munsår (tecken på låg nivå av vissa blodceller, pancytopeni)
- smakförlust
- blodiga upphostningar
- menstruationsstörningar såsom frånvaro av menstruation (amenorré)
- frekvent urinering dagtid
- bröstsmärta
- onormal sårhäkning
- värmevallningar
- rinnande ögon med klåda och rodnad, röda ögon (konjunktivit).

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer)

- trötthet, andfåddhet, yrsel, blek hud (tecken på låg nivå av röda blodkroppar, möjligen beroende på en typ av anemi som kallas erytroblastopeni)
- svullnad av ansiktet, runt ögonen, munnen och inuti munnen och/eller halsen och tungan samt svårigheter att andas eller svälja (angioödem, vilket kan vara tecken på en allergisk reaktion).

**Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta läkare och/eller apotekspersonal. De flesta biverkningarna är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet om behandlingen avbryts i ett par dagar.**

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Afinitor ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
- Öppna blistret först när tablettarna ska tas.
- Använd inte detta läkemedel om du ser att förpackningen är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är everolimus.
  - Varje tablett Afinitor 2,5 mg innehåller 2,5 mg everolimus.
  - Varje tablett Afinitor 5 mg innehåller 5 mg everolimus.
  - Varje tablett Afinitor 10 mg innehåller 10 mg everolimus.
- Övriga innehållsämnen är butylhydroxitoluen, magnesiumstearat, laktosmonohydrat, hypromellos, krospovidon typ A och vattenfri laktos.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Afinitor 2,5 mg tabletter är vita till gulaktiga, avlånga tabletter. De är präglade med ”LCL” på ena sidan och ”NVR” på den andra.

Afinitor 5 mg tabletter är vita till gulaktiga, avlånga tabletter. De är präglade med ”5” på ena sidan och ”NVR” på den andra.

Afinitor 10 mg tabletter är vita till gulaktiga, avlånga tabletter. De är präglade med ”UHE” på ena sidan och ”NVR” på den andra.

Afinitor 2,5 mg finns i blisterförpackningar om 30 eller 90 tabletter.

Afinitor 5 mg och Afinitor 10 mg finns i blisterförpackningar om 10, 30 eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.



**Innehavare av godkännande för försäljning**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**Tillverkare**

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Spanien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>